

Premios 2015

Los premios **Joven Investigador SEBBM-BIOTOOLS** y **Fisher Scientific** se entregan en el XXXVIII Congreso de la SEBBM, que se celebra en Valencia del 7 al 10 de septiembre de 2015. Los galardonados este año han sido, respectivamente, **Julia Liz Touza**, investigadora del IDIBELL (Barcelona), y **Rubén Nogueira Pozo**, del CiMUS - Universidad de Santiago de Compostela (Santiago de Compostela). Además, **Josep Vilarrasa-Blasi**, del CRAG (Barcelona), ha obtenido el **Accésit Fisher Scientific**.

A su vez, **Sara Alvira de Celis** (Universidad de Bristol, Reino Unido) es la ganadora del **Premio José Tormo** en el área de biología estructural, en colaboración con Brucker Española. Y **Sabela Díaz-Castroverde Vicario** (Departamento de Bioquímica y Biología Molecular II, Facultad de Farmacia, Universidad Complutense de Madrid) ha ganado el **Premio científico Margarita Lorenzo**, convocado y patrocinado por SEBBM y la Fundación Lilly.

Durante la celebración del Congreso, se dan a conocer los nombres de los galardonados con el resto de premios que la SEBBM convoca en colaboración con importantes entidades del sector. En el Auditorio del Palacio de Congresos de Valencia se entregan el **premio Roche** a la mejor comunicación, y el **premio a la Mejor imagen científica del año**, patrocinado por Eppendorf, correspondiente a la tercera edición de Pinacoteca SEBBM.

Premio Fisher Scientific

Nuevo modelo de regulación transcripcional de microRNA mediada por lncRNA

Julia Liz Touza

Bellvitge Biomedical Research Institute (IDIBELL), L'Hospitalet, Barcelona
(Filiación actual: Max Planck Institute for Molecular Genetics, Berlín, Alemania)

El genoma de los mamíferos es activamente transcrito para dar lugar a una gran proporción de RNA no codificantes largos (lncRNA) o cortos, muchos de los cuales están implicados en diversos procesos biológicos. En los últimos años, múltiples estudios funcionales han descrito el papel que estos ncRNA desempeñan durante el desarrollo, así como en procesos patológicos tales como el cáncer. Por el contrario, la caracterización de los mecanismos moleculares que subyacen a tales funciones son, a día de hoy, difíciles de esclarecer. Muchos ncRNA, hasta la fecha, han sido descritos como interactores directos de otros RNA a través de un apareamiento canónico (microRNA: mRNA o snRNA: premRNA), mientras que numerosos lncRNA se asocian con proteínas que regulan el procesamiento de RNA. Estas premisas sugieren que las interacciones RNA:RNA representan un sistema jerárquico y altamente organizado que los ncRNA utilizan para ejercer su función en procesos clave de la regulación génica.

Además, dadas las similitudes estructurales entre RNA mensajeros y lncRNA,

la existencia de sitios de unión para microRNA en la estructura de lncRNA no es sorprendente. Dichas interacciones pueden suponer mecanismos de regulación mutua que potencialmente pueden funcionar en ambas direcciones. Así, en el presente trabajo, se describe un nuevo rol para un lncRNA transcrito desde una región ultraconservada del genoma (T-UCR) en el control postranscripcional del miR-195. La alteración transcripcional en cáncer por mecanismos epigenéticos tales como metilación de islas CpG y modificaciones de histonas en la región promotora de dicho T-UCR, Uc.283+A, había sido previamente caracterizado en nuestro grupo, lo cual recalca la importancia de dichas redes reguladoras que implican diferentes clases de RNA no codificantes de importancia en cáncer.

Dicho nuevo modelo de regulación transcripcional de microRNA mediada por lncRNA está basado en la complementariedad entre la región de los segmentos basales del pri-miR-195 y la región ultraconservada del Uc.283+A. Los ~11nts de los segmentos basales del pri-miR-195 implicados en la interacción son

clave para el reconocimiento por parte de DGCR8 y el reclutamiento de Drosha. Así, la interacción física entre ambos RNA previene el correcto anclaje de DGCR8 a la secuencia primaria del miR-195, y en consecuencia, los niveles finales de miR-195 maduro se ven reducidos. En lo que concierne a las consecuencias funcionales de tal proceso, el miR-195 ha sido descrito como un microRNA con una gran variedad de funciones dependiendo del contexto en el que se encuentre. Nuestros ensayos reporteros basados en luciferasa muestran un claro impacto en la funcionalidad del miR-195 bajo la presencia del Uc.283+A.

Podemos concluir, pues, que el presente trabajo además de caracterizar el primer caso de regulación postranscripcional de microRNA mediada por un lncRNA, manifiesta la riqueza en las relaciones que potencialmente pueden establecerse entre diferentes entidades de RNA.

Premio Joven Investigador SEBBM-BIOTOOLS

Papel metabólico de p53: algo más que un supresor tumoral

Rubén Nogueira Pozo

Center for Research in Molecular Medicine and Chronic Diseases (CiMUS), Universidad de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela

La enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD) se está convirtiendo rápidamente en la enfermedad hepática más común en todo el mundo. La NAFLD ocurre cuando la grasa se deposita en el hígado (esteatosis) no debido al uso excesivo de alcohol, sino a desórdenes metabólicos que en muchos casos está unido a la obesidad. La esteatohepatitis no alcohólica (NASH) es una forma extrema de hígado graso no alcohólico, cuando la esteatosis hepática se acompaña de inflamación y lesión de los hepatocitos, y puede progresar a cirrosis hepática y hepatocarcinoma. La situación actual es que no hay tratamientos farmacéuticos aprobados por la FDA y la EMA para tratar el hígado graso no alcohólico y solo se conocen algunos candidatos experimentales que tienen potencial para el tratamiento de la NASH. Por lo tanto,

se necesitan con urgencia nuevas opciones farmacológicas para mejorar la eficacia y seguridad de los posibles fármacos para tratar esta enfermedad.

Diferentes estudios epidemiológicos señalan que las personas obesas y las personas con diabetes tipo 2 poseen una mayor prevalencia de cáncer en comparación con las personas que tienen un índice de masa corporal normal y los que no tienen diabetes. Aunque es más conocido por su papel en el desarrollo del cáncer, p53 es un factor transcripcional que modula numerosas acciones biológicas. Las alteraciones en el metabolismo son cruciales para la progresión tumoral y la supervivencia de las células tumorales, y por lo tanto parece lógico pensar que p53 pueda estar profundamente involucrado en el control de determinadas disfunciones metabólicas y celulares.

En esta exposición, se discute el potencial de p53 hepático como una diana para el tratamiento de la esteatosis hepática y/o resistencia a la insulina. Utilizando distintas estrategias para la estimulación e inhibición de p53 en el hígado mediante el uso de ratones manipulados genéticamente y el uso de técnicas de virogenética, diseccionamos con precisión los cambios producidos en el metabolismo hepático. De manera más específica, vemos qué componentes del balance energético (gasto de energía, partición de nutrientes), del metabolismo de lípidos y del metabolismo de la glucosa (producción de glucosa hepática, sensibilidad a la insulina) se ven alterados tras el silenciamiento hepático o el rescate de la señalización de p53 en este órgano, así como las vías moleculares que median en estas acciones.

Premio Fisher Scientific Accésit

Papel de los brasinoesteroides en las células madre de la raíz primaria de *Arabidopsis thaliana*

Josep Vilarrasa-Blasi

Centro de Investigaciones Agrigenómicas (CRAG), Barcelona

La adaptación a los ambientes cambiantes que nos rodean es la base para el éxito de cualquier organismo. Para poder responder y adaptarse los organismos han desarrollado distintas estrategias entre las que destacan las señales hormonales. En el caso de los organismos sésiles, la imposibilidad de refugiarse convierte a dichas respuestas en fundamental/vital para su existencia. Una importante fuente de señalización hormonal se produce en los meristemos, poblaciones de células en división situadas en zonas de crecimiento. La fuente de células que alimenta los meristemos reside en el nicho células madre. Los nichos de células madre

están conservados en los reinos animal y vegetal. Se componen de una población de células mitóticamente inactivas o quiescentes (QC) rodeadas de células madre que generan los distintos tipos celulares.

Las hormonas esteroides vegetales o brasinoesteroides (BR) tienen un papel central en el desarrollo de las plantas. Los BR participan en la germinación de las semillas, el desarrollo vascular, la floración o el desarrollo de la raíz entre otros. La caracterización detallada del desarrollo de la raíz mediado por BR destapó su papel en la progresión del ciclo celular.¹ Mediante una aproximación microgenómica, en

la que se analizaba el papel de los BR en las células provasculares identificamos BRAVO (*Brassinosteroids at Vascular and Organizing Centre*).² BRAVO es un factor de transcripción tipo R2-R3 de la familia MYB que se expresa específicamente en las células madre de la raíz de *Arabidopsis*. Un exhaustivo análisis genético y fisiológico permitió determinar que BRAVO funciona como un regulador negativo de la división de las células del QC. Los resultados muestran un modelo de regulación negativa, donde BES1 reprime directamente e interacciona con BRAVO, creando un interruptor molecular que controla las divisiones del QC.

El trabajo permite establecer una nueva función de los BR en el control de la homeostasis en las células madre.

BRAVO da plasticidad a las células madre para poder responder a los daños sobre el DNA, y al mismo tiempo confiere robustez para evitar dichos daños (evitando la división celular).

El control de la homeostasis de las células madre es de vital importancia para entender la adaptación de los organismos sésiles y la longevidad que presentan algunas de sus especies.

Bibliografía

- ¹ González-García M.-P., Vilarrasa-Blasi J., Zhiponova M., Divol F., Mora-García S., Russinova E., Cano-Delgado A.I.: Brassinosteroids control meristem size by promoting cell cycle progression in *Arabidopsis* roots. *Development* 2011; 138 (5): 849-59. Disponible en: <http://doi.org/10.1242/dev.057331>.
- ² Vilarrasa-Blasi J., González-García M.-P., Frigola D., Fàbregas N., Alexiou K.G., López-Bigas N. *et al.*: Regulation of plant stem cell quiescence by a brassinosteroid signaling module. *Developmental Cell*

2014; 30 (1): 36-47. Disponible en: <http://doi.org/10.1016/j.devcel.2014.05.020>.

Nota

Josep Vilarrasa-Blasi realizó la tesis doctoral en el laboratorio de la Dra. Ana I. Cano-Delgado, integrado en el Centro de Investigaciones Agrigénómicas (CRAG) en Barcelona. La tesis doctoral lleva como título «Análisis espacial de la función de la señalización mediada por BRs en las células madre de la raíz primaria de *Arabidopsis thaliana*».

Premio José Tormo de Biología Estructural

La transferencia de sustratos en la maquinaria de plegamiento Hsp70/Hsp90

Sara Alvira de Celis

Facultad de Bioquímica, Universidad de Bristol, Bristol, Reino Unido

El mantenimiento de la integridad del proteoma es esencial para la viabilidad celular y para ello existen estrategias paralelas e interconectadas que se centran en el plegamiento correcto de las proteínas y en la degradación o aislamiento de especies potencialmente peligrosas. Las chaperonas moleculares, basadas en su habilidad para interactuar con intermediarios de plegamiento, son candidatos idóneos para realizar estas tareas, protegiendo a los sustratos desde su síntesis y evitando agregaciones posteriores con el objetivo de dirigirlos hacia sus estados funcionales.

La familia de proteínas Hsp70 y Hsp90 (*Heat Shock Protein*) son chaperonas ubicuas, con actividad ATPasa, que tienen un papel activo en el plegamiento o control de un gran rango de proteínas claves en la célula, como factores de transcripción, quinasas o receptores nucleares. A pesar de que Hsp70 está especializada en actuar sobre proteínas mal plegadas o agregadas, Hsp90 se centra en la activación de proteínas inestables pero nativas o cuasi-nativas. Ambas chaperonas, a su vez, son capaces de trabajar conjunta y coordinadamente con la ayuda de diferentes co-

chaperonas, como Hop (*Hsp70/Hsp90 Organizing Protein*), formando maquinarias muy eficientes en rutas de plegamiento y degradación de proteínas.

El mecanismo por el cual Hop media la transferencia de sustratos desde Hsp70 hacia Hsp90 ha sido ampliamente estudiado bioquímicamente, sin embargo los

«El mecanismo descrito es exclusivo de organismos eucariotas y hemos observado que se conserva en humanos y levaduras.»

estudios estructurales han sido muy limitados debido a la gran flexibilidad y dinamismo de estas proteínas y al carácter transitorio de los intermediarios del proceso.

En nuestro trabajo hemos empleado principalmente microscopia electrónica complementada con procesamiento de imágenes para generar las estructuras tridimensionales de varios complejos proteicos representativos del ciclo de activación del receptor de glucocorticoides,

uno de los sustratos clásicos vinculados a este sistema. De esta manera conseguimos observar cómo el complejo formado por Hsp90 y Hop reconoce a Hsp70 unida al receptor de glucocorticoide a través de una conformación muy extendida. Una vez tiene lugar la interacción con Hsp70 a través de Hop, esta última reorganiza su estructura generando una nueva conformación del complejo proteico, muy compacta, que pone en contacto a ambas chaperonas. La transición entre ambas conformaciones, extendida y compacta, es el mecanismo empleado para transferir el receptor de glucocorticoides desde Hsp70 hasta el lugar de interacción en Hsp90, quien realiza el paso final del proceso de activación del receptor. El mecanismo descrito es exclusivo de organismos eucariotas y hemos observado que se conserva en humanos y levaduras.

Los resultados logrados en nuestro trabajo permiten establecer, con elevado grado de detalle, un modelo general del proceso de transferencia de sustratos entre Hsp70 y Hsp90, mejorando la comprensión de cómo se organizan estas chaperonas actuando secuencial y eficientemente para plegar y activar proteínas.

Premio científico Margarita Lorenzo (Fundación Lilly)

Terapia génica con la isoforma A del receptor de insulina como estrategia para el tratamiento de la diabetes tipo 2

Sabela Díaz-Castroverde Vicario

Departamento de Bioquímica y Biología Molecular II, Facultad de Farmacia, Universidad Complutense de Madrid. CIBER de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas (CIBERDEM), ISCIII, MOIR

La diabetes mellitus tipo 2 es una compleja enfermedad metabólica que implica desregulación tanto en la acción periférica de la insulina como en la secreción de esta por parte de las células beta pancreáticas. Muchas son las proteínas implicadas en generar la resistencia a insulina, una de ellas, y de las más importantes, es el receptor de insulina. En nuestro laboratorio hemos generado el modelo animal iLIRKO (*inducible Liver Insulin Receptor Knockout*) el cual desarrolla diabetes tipo 2 de un modo similar a como sucede en humanos.

Existen dos isoformas del receptor de insulina, A y B, clásicamente asociadas con funciones en el desarrollo o metabólicas respectivamente. Trabajos previos *in vitro* de nuestro laboratorio en hepatocitos de ratón demuestran que la isoforma A del receptor de insulina, pero no la B, juega un papel directo en la regulación de la captación de glucosa, ya que se asocia específicamente

con los transportadores de glucosa (GLUT). Teniendo en cuenta estos resultados, la expresión de la isoforma A por medio de una estrategia de terapia génica con virus adenoasociados en los ratones iLIRKO debería ser una buena estrategia

«Trabajos previos *in vitro* de nuestro laboratorio en hepatocitos de ratón demuestran que la isoforma A del receptor de insulina, pero no la B, juega un papel directo en la regulación de la captación de glucosa.»

para revertir el fenotipo diabético; esto es, aumentar el consumo de glucosa para disminuir la hiperglucemia y así mejorar los mecanismos compensatorios betapancreáticos.

A los cinco meses de edad, cuando el fenotipo diabético está totalmente desarrollado, los ratones iLIRKO fueron

inyectados con la isoforma A o B del receptor de insulina incluidas en los virus adenoasociados. La expresión de la isoforma A, pero no la B, es capaz de restablecer la tolerancia a glucosa, revertir la resistencia a insulina y disminuir los niveles de insulina en plasma dos meses después de la inyección sin sufrir daño hepático.

En conclusión, nuestros resultados demuestran que, la expresión hepática de la isoforma A mediante una estrategia de terapia génica, disminuye la hiperglucemia ya que favorece la captación de glucosa de los hepatocitos. Esta disminución de la glucosa merma los mecanismos compensatorios asociados:

reduce niveles de insulina en plasma y revierte la hiperplasia pancreática generada previamente por la hipersecreción de insulina, previniendo así el fallo de célula beta. Por tanto, la expresión hepática de la isoforma A del receptor de insulina podría ser una aproximación terapéutica para el tratamiento de la diabetes tipo 2.

Distinciones

▽ CARLOS LÓPEZ OTÍN, DOCTOR HONORIS CAUSA

Carlos López Otín, catedrático de Bioquímica y Biología Molecular en la Universidad de Oviedo, fue investido el pasado 10 de julio de 2015 Doctor *Honoris Causa* de la Universidad Internacional Menéndez Pelayo (UIMP) de Santander. Fue apadrinado por Margari

rita Salas, profesora de investigación *ad honorem* del Consejo Superior de Investigaciones Científicas en el Centro de Biología Molecular Severo Ochoa de Madrid. El Prof. López Otín compagina su labor docente con el desarrollo de líneas de investigación sobre cáncer, envejecimiento y análisis funcional



de genomas. A lo largo de su carrera científica ha recibido numerosas distinciones como el Premio Carmen y Severo Ochoa, el Premio Rey Jaime I de Investigación, el Premio México de Ciencia y Tecnología y el Premio Nacional de Investigación Santiago Ramón y Cajal.